

Année 1975

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BLONDEL Patrice

né le 23 septembre 1947 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE CEPHALOSPORINES
Choix en Thérapeutique

Président : Monsieur le Professeur BOUVIER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1975

THÈSE

Nº

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BLONDEL Patrice

né le 23 septembre 1947 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE CEPHALOSPORINES
Choix en Thérapeutique

Président : Monsieur le Professeur BOUVIER



A MON PERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUVIER

Qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE BOUE

Dans ses laboratoires, il nous a toujours
réservé l'accueil le plus affectueux et
prodigué ses précieux conseils.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
respectueuse gratitude et de notre très
profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CYRIL TANCREDE

Pour son brillant enseignement et pour
l'intérêt très bienveillant qu'il n'a cessé
de nous manifester au cours de nos études
médicales.

En témoignage de notre admiration.

INTRODUCTION

L'histoire des céphalosporines remonte à 1945 quand en Sardaigne Brotzu examinant l'eau d'égouts mit en évidence la présence d'un champignon : *CEPHALOSPORIUM ACREMONIUM*. Il découvrit que le filtrat de ce champignon possédait des propriétés antibiotiques.

Une dizaine d'années plus tard, Abraham et Newton étudiant en Angleterre le filtrat de culture du champignon en isolèrent trois composants :

- . le premier fut appelé céphalosporine P, cette molécule est de nature stéroïdique et voisine de celle de la fucidine ;
- . le deuxième fut appelé céphalosporine N et, peu après, pénicilline N ;
- . enfin, le dernier fut appelé céphalosporine C. Cette molécule devait se révéler comme la source d'une variété entièrement nouvelle d'antibiotiques.

Le but de cette étude est de comparer les différentes céphalosporines qui sont à la disposition du thérapeute après avoir étudié la structure chimique, le mécanisme d'action, l'activité antibactérienne et les propriétés pharmacologiques des différentes céphalosporines commercialisées.

La structure exacte du noyau de la céphalosporine C, établie par Abraham et Newton, est l'acide 7 amino-céphalosporanique ou 7 A.C.A. (figure 1). Depuis, les chimistes ont toujours cherché à améliorer l'activité et la tolérance de la céphalosporine C d'origine. Dans ce but, de nouvelles céphalosporines ont été synthétisées par branchement sur le noyau commun 7 A.C.A. de différentes chaînes latérales.

La première céphalosporine semi-synthétique utilisée en thérapeutique fut la céphalotine en 1962, suivie de la céphaloridine en 1964, de la céphaloglycine en 1965, de la céphalexine en 1967 et enfin, de la céfazoline qui a été plus récemment introduite sur le marché.

Afin de simplifier l'étude des céphalosporines, nous avons regroupé celles-ci en quatre classes. En effet, certaines molécules présentent une structure chimique très voisine et donc des propriétés pharmacologiques et antibactériennes identiques.

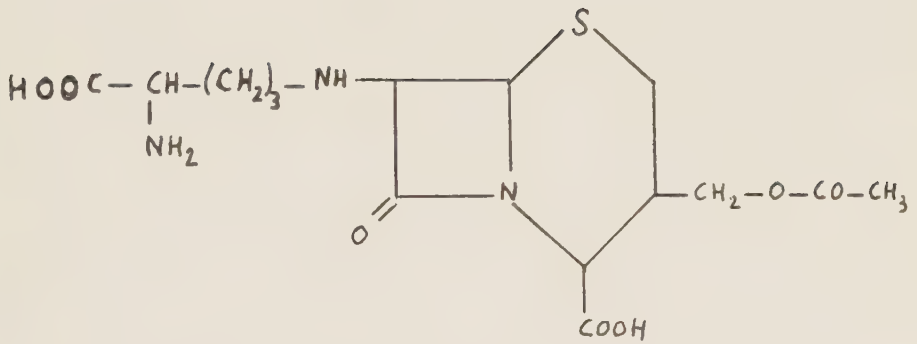
Le premier groupe a pour chef de file la céphalotine et comprend aussi la céfapirine et la céfacétrile.

Le deuxième groupe est constitué par la céphaloridine uniquement.

Le troisième comprend la céphalexine ainsi que la céphaloglycine et la céphadrine.

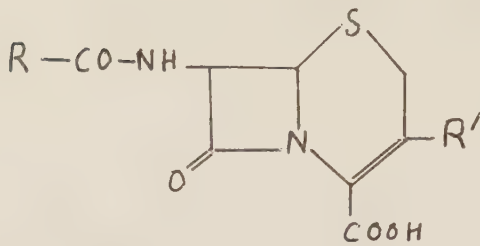
Enfin, le dernier groupe comprend uniquement la céfazoline.

La structure de ces différentes céphalosporines est indiquée dans le tableau suivant.



CEPHALOSPORINE C

LA CEPHALOSPORINE C ET SES DERIVES



R	R'	DERIVES
	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	Céphalotine
$\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	Céphacétrile
	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	Céphapirine
	$-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{ (phenyl) }$	Cephaloridine
	$-\text{CH}_3$	Céphalexine
	$-\text{H}$	Céphhradine
	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{ (5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) }-\text{CH}_3$	Céfazoline
	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{ (5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) }-\text{CH}_3$	Céphanone

STRUCTURE CHIMIQUE

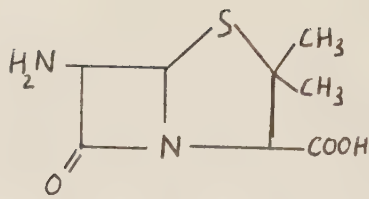
La structure chimique commune des céphalosporines est le noyau de base de la céphalosporine C, c'est-à-dire l'acide 7 amino-céphalosporanique (figure 2).

Cet acide possède deux cycles : un noyau b-lactame à quatre côtés comportant un atome d'azote et un noyau dihydrothiazine à six côtés comportant un atome de soufre ; ces deux cycles présentent un côté commun. On voit donc que les céphalosporines font partie de la famille des b-lactamines à laquelle appartiennent toutes les pénicillines.

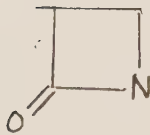
Les pénicillines et les céphalosporines ont de commun le noyau b-lactame, mais les premières possèdent un deuxième cycle à cinq côtés, le noyau thiazidique. Le noyau b-lactame et le noyau thiazidique forment l'acide 6 amino-pénicillanique ou 6 A.P.A. (figure 2), qui est la structure de base de toutes les pénicillines.

Cette similitude au niveau de la structure chimique entre les pénicillines et les céphalosporines se traduira, comme nous le verrons plus loin, par des mécanismes d'action identiques vis à vis des bactéries.

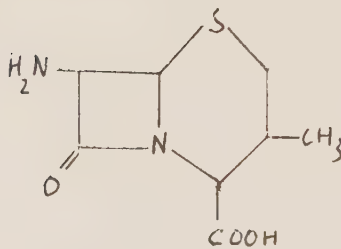
L'hypothèse la plus plausible pour la formation des céphalosporines est une théorie tri-péptidique. Selon celle-ci, les céphalosporines seraient formées par la réunion de deux acides aminés qui sont la cystéine et la valine avec un radical acétate. Ce radical acétate existe aussi lors de la fermentation des céphalosporium. A partir de cet acide on peut former de nombreux dérivés car il existe trois points de substitutions : des sels peuvent être formés en position 4 avec le radical-COOH, des esters en position 3 après désacétylation, des amides en position 7 avec le radical-NH₂.



Acide 6-aminopénicillanique (6-A.P.A.)

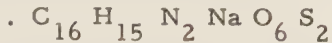


Noyau béta-lactame



Acide 7-aminocéphalosporanique (7-A.C.A.)

La céphalotine est l'acétate de l'acide carboxylique 3 - (hydroxyméthyl) - 8 oxo - 7 (2-2-thieny acétamido 5 - thia - 1 azabicyclo (4.2.0) oct 2 éne 2. Son poids moléculaire est de 418,4, sa formule est :



c'est donc un sel de sodium ; un gramme de céphalotine contient 0,05 gramme de sodium.

La céphaloridine est le sel interne du 1 - (2 - carboxy - 8 - oxo - 7 - 2 - (2 - thiényl) acétamido - 5 - thia - 1 - azabicyclo (4,2,8) oct - 2 éne - 3 - yl) méthyl pyridinium hydroxyde. Son poids moléculaire est de 415,5 ; ce composé est une bétaine, c'est-à-dire que la liaison au radical - COO^{-s} se fait avec un atome d'azote N⁺ de la molécule. La molécule ne contient donc ni sodium ni potassium ; ce caractère peut être intéressant du point de vue thérapeutique dans le cas d'un malade qui ne pourrait pas supporter une dose de potassium ou de sodium élevée.

La céfazoline est le sel de sodium de l'acide 7 - 1 - (1H) - tetra - zolylacetamido - 2 C - 3 - 2 - (5 - methyl - 1, 3, 4 - thiadiazolyl) - thiomethyl - delta³ - cephem - 4 - carboxylique.

PRESENTATIONS PHARMACOLOGIQUES

Nom Commun	Nom Commercial	Présentation	Posologie Moyenne Grammes
Céphalotine	Keflin Céfalotine	amp. 1g. et 4g. amp. 1g. et 4g.	2 - 8 2 - 8
Céphacétrile	Célospor		
Céphapirine	Céfaloject	amp. 0,5g. et 1g.	2 - 8
Céphaloridine	Céporine Keflodin	amp. 0,5g. et 1g. amp. 0,5g. et 1g.	2 - 4 2 - 4
Céphalexine	Céporexine Kéforal	comp. 125, 250 et 500 mg comp. 125, 250 et 500 mg	2 - 3 2 - 3
Céphrodine	Eskacef Vélocef	comp. 250 et 500 mg amp. 500 et 1000 mg	2 - 4 2 - 4
Céfazoline	Kefzol	amp. 250, 500 et 1000 mg.	2 - 6

TECHNIQUE DE DOSAGE DES CEPHALOSPORINES

Au laboratoire, la méthode la plus simple pour le dosage des céphalosporines est la méthode dite de "diffusion en gélose". Cette méthode consiste à comparer le diamètre d'inhibition obtenue avec l'échantillon à doser et les diamètres obtenus avec des dilutions d'antibiotiques connus.

Pour cela, on coule dans des grandes plaques en verre de 40 cm par 40 cm, une gélose nutritive (medium 2 Difco) refroidie à 45° et dans laquelle on aensemencé 0,1 à 0,3 ml. d'une suspension de bacillus subtilis en phase de croissance. Après refroidissement de la gélose, on pratique des trous de 5 mm de diamètre avec un emporte-pièce ; dans ces trous sont réparties les solutions à doser et les dilutions d'antibiotiques à l'aide d'une pipette Pasteur effilée de telle sorte qu'on obtienne un ménisque bombant ; afin d'accroître la sensibilité de la méthode les dilutions d'antibiotiques sont faites à Ph 6,6 de telle sorte que l'antibiotique soit à un Ph maximum d'activité . La solution Ph 6,6 est préparée selon la formule suivante :

- | | |
|----------------------------|----------------|
| . phosphate bipotassique | : 2 gr. |
| . phosphate monopotassique | : 8 gr. |
| . eau distillée | : q.s.p. 1.000 |

La plaque est ensuite placée une nuit à l'étuve. Le lendemain, on mesure les diamètres obtenus ; la courbe étalon est dressée sur du papier semi-log en portant en abscisses les concentrations et en ordonnées les diamètres. Sur cette courbe on reporte le diamètre obtenu avec l'échantillon à doser et on en déduit le taux d'antibiotiques qu'il contient.

DETERMINATION DES CONCENTRATIONS MINIMA INHIBITRICES

Les concentrations minima inhibitrices des céphalosporines, c'est-à-dire la plus faible concentration inhibant la croissance d'un germe, peuvent être déterminées par la méthode en milieu gélosé.

Pour cela on fait fondre des flacons de gélose Mueller-Hinton contenant 18 à 20 cc de gélose. Après refroidissement à 45°C, on rajoute dans ces flacons 2 ml des différentes dilutions de l'antibiotique en agitant pour répartir uniformément l'antibiotique. Ces géloses sont ensuite coulées dans des boîtes de Pétri et séchées à l'étuve après solidification. Les concentrations d'antibiotiques obtenues dans les géloses sont respectivement de 0,01 à 126 microgrammes par millilitre (gamma / ml).

Les souches à étudier sont mises en bouillon 18 heures, à l'étuve. A partir de ce bouillon, on réalise dilutions au 1/1000ème en eau distillée, soit à la pipette graduée, soit à l'öse de platine.

L'ensemencement des boîtes de Pétri est fait à partir de ces dilutions à l'aide d'un ensemenceur multiple. Les boîtes de Pétri sont ensuite mises une nuit à l'étuve. Le lendemain, on note alors la première concentration qui inhibe complètement la croissance du germe (C.M.I.).

MECANISME D'ACTION

L'action antibactérienne des céphalosporines est analogue à celle des pénicillines et s'exerce principalement au niveau de la membrane bactérienne. Rappelons que cette membrane est un élément fondamental de la structure pariétale des bactéries. Elle est située à la périphérie de la membrane cytoplasmique et joue le rôle de squelette pour la bactérie à tel point qu'elle lui donne sa forme.

Chez les cocci, la paroi est constituée d'acides techoïques qui sont des polymères de sucre-alcool ; chez les bactéries gram Qil n'existe pas d'acides techoïques mais une grande proportion de protéines, de lipides et de polysaccharides. Le caractère commun des bactéries au niveau de la membrane bactérienne est la présence d'un glycopeptide appelé encore mucocomplexe, muréïne ou peptidoglycane. La synthèse de ce glycopeptide présente un grand intérêt théorique pour expliquer le mode d'action des céphalosporines.

Chez le staphylocoque doré, le glycopeptide est fait de chaînes parallèles de deux sucres alternés de façon régulière : l'acétyl glucosamine (A.A.G.) et l'acide acétyl muramique (A.A.M.) liés par une liaison glycosidique. A ce polysaccharide sont associés des acides aminés. Ces acides aminés sont liés de la façon suivante : un tétrapeptide comportant des acides aminés de la série D (L - ala, D - gly, L - lys et D - ala) est attaché au carboxyl de chaque A.A.M. Ces tétrapeptides sont) leur tour liés les uns aux autres par des ponts pentaglycine. Les glycopeptides des autres espèces bactériennes diffèrent légèrement du schéma précédent, en effet, la lysine est souvent remplacée par l'acide D - diaminopimélique ou par un autre acide aminé basique.

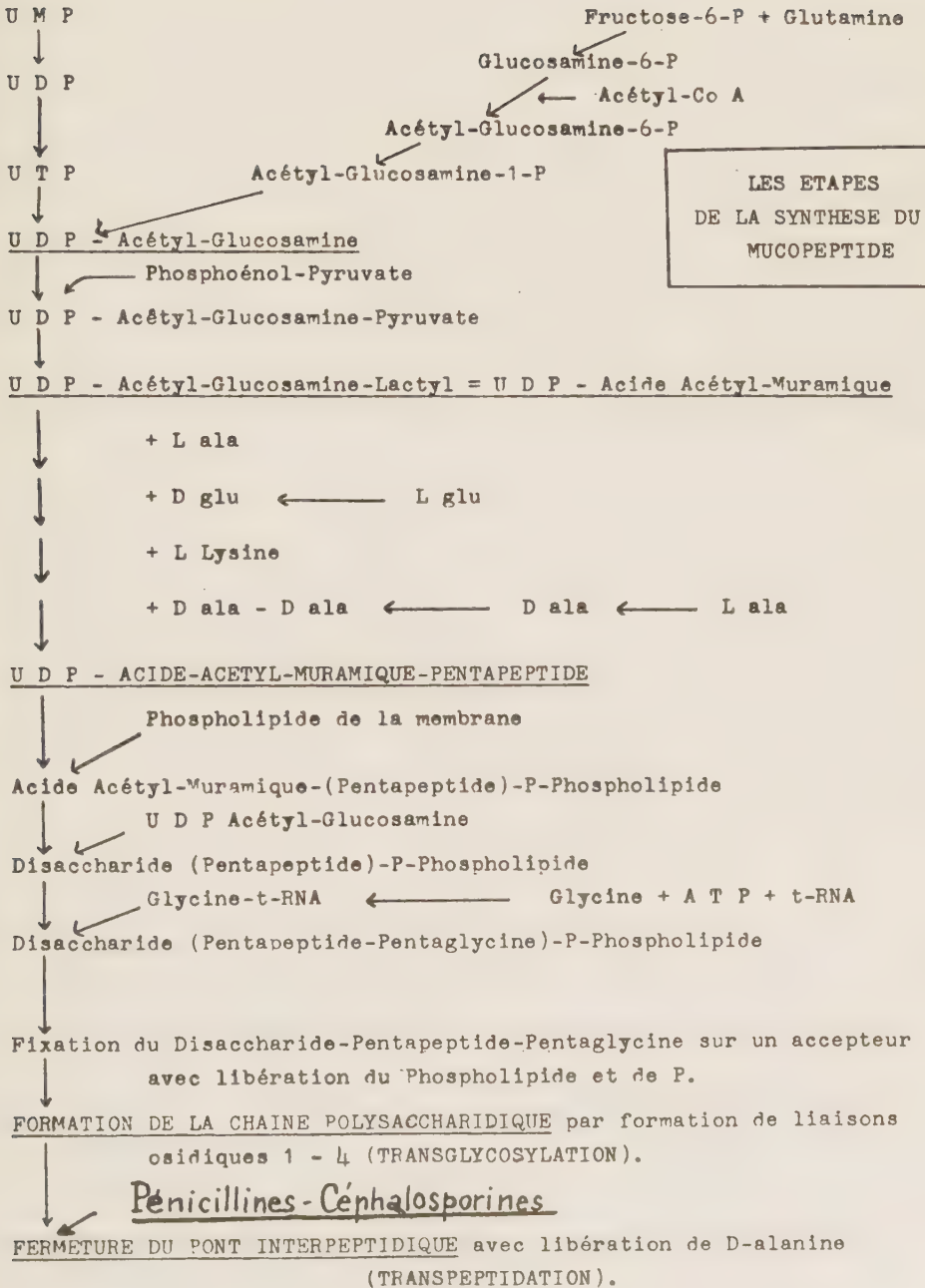
Le pont qui unit les chaînes polysaccharidiques varie davantage.

Plusieurs étapes peuvent être distinguées lors de la synthèse du glycopeptide (figure 2).

Ces étapes sont tout d'abord la formation des différentes molécules précurseurs, puis l'association de ces précurseurs en une sous-unité à travers la paroi cytoplasmique et enfin, l'intégration de la sous-unité dans la chaîne linéaire du glycopeptide.

Les précurseurs de la paroi sont synthétisés dans le cytoplasme sous forme d'UDP-acétyl muramique pentapeptide et d'UDP-acétyl glucosamine. Afin de traverser la paroi et de rendre les nucléotides plus polaires, le disaccharide pentapeptide est fixé sur un phospholipide transporteur, à ce moment là est rajoutée la chaîne pentaglycine, ainsi est formée une sous-unité complète du glycopeptide. Après la traversée de la membrane cytoplasmique, le phospholipide transporteur est libéré et retourne dans le cycle en donnant le phospholipide monophosphate et du phosphate inorganique. La dernière étape de la synthèse de la paroi est l'incorporation de cette sous-unité dans la chaîne du glycopeptide.

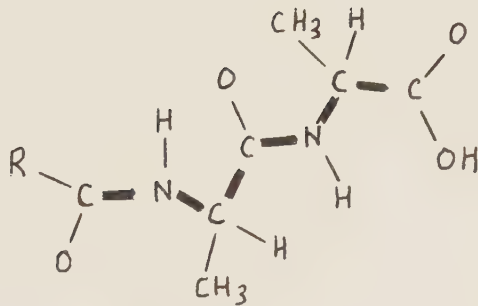
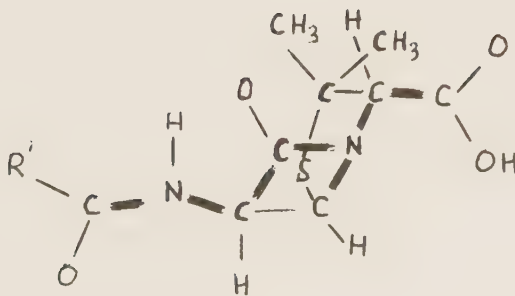
Cette réaction se passe à l'extérieur de la membrane cytoplasmique. La sous-unité est incorporée dans la chaîne glycopeptide par deux liaisons : une transglycosylation entre les sucres et une transpeptidation avec une ligne différente du glycopeptide. Il est important de noter que cette transpeptidation s'effectue avec une libération de D - ala et qu'elle est spécifiquement inhibée par les céphalosporines. La synthèse de la paroi est schématisée dans le Tableau 2 suivant.



Au niveau moléculaire, l'activité des céphalosporines s'explique par la structure du noyau de l'acide 7 amino-céphalosporanique dans l'espace et la structure du dipeptide D - ala D - ala qui constitue l'extrémité réactive du disaccharide. Lors de la transpeptidation, ils se produit une libération d'un radical D - ala à partir de cette extrémité. La liaison - CO - N - du noyau b-lactame de la molécule de céphalosporine qui est une liaison hautement réactive (elle est d'ailleurs attaquée par les b-lactamases) existe aussi dans le radical D - ala D - ala qui termine la chaîne peptidique et il existe une analogie structurale importante entre un côté de l'acide 7 amino-céphalosporanique et le squelette D-ala D-ala (figure 3). Ainsi, lors de la transpeptidation, les céphalosporines prendraient la place du radical D - ala libéré bloquant la réaction.

A côté du lieu d'action sur la membrane bactérienne, les céphalosporines exercent leur activité antibactérienne à d'autres niveaux, mais avec une efficacité moindre : troubles du transfert des acides aminés, accumulation des acides aminés dans la cellule, inhibition de la synthèse des protéines et des acides nucléiques par un effet secondaire sur la membrane cytoplasmique.

Puisque les céphalosporines bloquent la transpeptidation lors de la synthèse de la paroi bactérienne, ces antibiotiques ne sont donc actifs que sur des germes édifians leur membrane, c'est-à-dire en phase de croissance.

Dipeptide D-Alanine - D-AlaninePénicilline

Formules comparées de la pénicilline et du dipeptide de D-alanine substitué intervenant dans la dernière réaction de synthèse de la paroi bactérienne (transpeptidation). L'analogie de ces formules explique probablement l'action de la pénicilline.

Fig. 3

L'inhibition de la formation de la membrane bactérienne par les céphalosporines se traduit au niveau des bactéries par la lyse des cellules ou la formation de sphéroplastes.

ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Il est à remarquer que toutes les céphalosporines existant actuellement possèdent un spectre d'action identique. Certaines cependant présentent des différences d'ordre quantitatif (Tableau 3).

Il est couramment admis de considérer comme sensible les germes ayant une C.M.I. inférieure à 4 gamma par ml, comme limite, les germes ayant une C.M.I. comprise entre 4 et 32 gamma par ml. Les germes ayant une C.M.I. supérieure à 32 gamma par ml, doivent être considérés comme résistants.

Ainsi, vis à vis des staphylocoques, les céphalosporines résistent à leur pénicillinase et sont donc comparable aux pénicillines du groupe de la méthicilline et de l'oxacilline. Les souches résistant à la méthicilline dites "résistants hétérogènes" le sont également aux céphalosporines.

Vis à vis des streptocoques, l'activité des céphalosporines est légèrement inférieure) celle des pénicillines du groupe G. En outre, les streptocoques du type entérocoques présentent des concentrations minima inhibitrices 10 à 100 fois plus élevées que celles de la pénicilline G.

La sensibilité des entérobactéries aux céphalosporines est variable selon les espèces et les sources d'isolement. Elle est le plus souvent différente de la sensibilité aux ampicillines. Chez *Escherichia coli*, 75 % des souches sont sensibles aux céphalosporines ; également, la grande majorité des salmonelles et des shigelles. Un antibiotype fréquent des klebsielles est caractérisé par la résistance de ce germe à l'ampicilline et sa sensibilité aux céphalosporines.

Les *proteus mirabilis* sont le plus souvent sensibles aux céphalosporines (80 %), par contre les *proteus* producteurs d'indole et les *providencia* sont d'une sensibilité le plus souvent variable et sont même le plus souvent résistants.

Enfin, parmi les germes moins courants, 50 % des hémophiles y sont sensibles. *Listéria monocytogènes*, *nesseiriae gonorrhoeae* et *ménigitidis* sont sensibles à ces produits.

La comparaison des concentrations minima inhibitrices des staphylocoques vis à vis de la céphalotine, de la céphaloridine et de la céfazoline ne montre aucune différence ; par contre, les C.M.I. de céphaloxine sont deux à trois fois supérieures.

En ce qui concerne les C.M.I. des streptocoques, il y a identité pour les quatre céphalosporines.

Enfin, parmi les entérobactéries sensibles à la céphalotine, il apparaît que les C.M.I. de céphaloridine et de céfazoline sont inférieures de 1 à 2 dilutions alors que pour la céphalexine la différence est inverse. Ainsi, pour une entérobactérie ayant une C.M.I. de 4 pour la céphalotine, les C.M.I. de céfazoline et de céphaloridine seront de 1 à 2, alors qu'elle sera de 8 à 16 pour la céphalexine.

L'évolution dans le temps de la sensibilité des entérobactéries aux céphalosporines a été étudiée à l'Hopital Henri Mondor et à l'Hopital Claude Bernard à Paris.

Avec un recul de cinq années, on peut s'apercevoir que le pourcentage de sensibilité de chaque espèce est constant. C'est un fait important à relever bien qu'on ne puisse pas déterminer s'il s'agit de résistance chromosomiques ou plasmidiques.

TABLEAU 3 - Activité antibactérienne des Céphalosporines in vitro et à partir des données publiées dans la littérature.

Cocci Gram-positif et Gram négatif				
	céfalotine	céfaloridine	céfazoline	céfalexine
Streptocoque bêta-hémolytique ..	0,4	0,04	0,8	0,4
Entérocoque	32	16	32	32
Pneumocoque	0,4	0,04	0,4	1
Staphylocoque	1	0,1	1	4
Méningocoque	3	2	1	3
Gonocoque	3	2	1	3
Bacilles Gram-négatif				
E. coli	12	6	6	12
Klebsiella	12	6	6	12
Enterobacter	100	100	100	100
Proteus	8	8	8	8
H. influenzae	2	1	2	4
Salmonella	2	1	1	2
Shigella	2	1	1	6
Pseudomonas	100	100	100	100
Anaérobies				
Streptocoque anaérobie		7	5	30
Clostridia		10	1	2
Bactéroïdes	6	5	12	12

RESISTANCE

Il existe plusieurs enzymes capables d'hydrolyser les b - lactamines. Ces enzymes sont de deux types : les b - lactamases qui ouvrent le cycle b - lactame et les amidases qui hydrolysent la liaison amide et détachent la chaîne latérale, libérant l'acide 7 A.C.A.

Cette dernière classe d'enzyme agit très lentement en comparaison des b - lactamases. L'accord n'est pas fait sur le rôle réel dans la résistance des amidases qui sont sécrétées par de nombreux bacilles gram $\ominus$. Par contre, le rôle des b- lactamases est bien établi. Ce sont des protéines dont le poids moléculaire varie de 15.000 à 45.000 ; celles des gram $\oplus$ sont voisines de 30.000, mais diffèrent par des propriétés physico-chimiques, telles que l'adsorption, l'élution, le PH i, la mobilité électrophorétique et, enfin, par leur composition en acides aminés. Il existe donc de nombreuses différences entre les b - lactamases des bactéries gram $\oplus$ et des bactéries gram $\ominus$.

Les b-lactamases des gram $\oplus$ sont principalement extra-cellulaires et sont produites en grande quantité. Par exemple, des souches de staphylocoques doré pour lesquelles on induit la formation de pénicilline peuvent produire jusqu'à 0,1 % de leur poids sec en enzyme ; de même chez *Bacillus cereus* et *Bacillus licheniformis*.

Cette grande facilité pour produire des b-lactamases peut expliquer pourquoi ces enzymes sont inductibles chez la plupart des bactéries gram $\oplus$; cette induction qui représente un lourd tribut pour la synthèse des protéines cellulaires, ne se produit que lorsque ces concentrations léthales d'antibiotiques sont au voisinage immédiat de la bactérie.

Une autre caractéristique des b - lactamases des gram $\oplus$ est leur très grande affinité pour leur substrat et plus particulièrement pour les enzymes dites "naturelles" c'est-à-dire celles qui peuvent être synthétisées à partir des substrats trouvés dans l'environnement naturel des bactéries.

A l'opposé des b - lactamases des gram $\oplus$, celles des bactéries gram $\ominus$ sont liées à la cellule bactérienne, au moins pendant la phase de croissance exponentielle et sont produites en quantité relativement faible.

En effet, une bactérie gram $\ominus$ produit rarement plus que 0,005 % de son poids sec sous la forme de b - lactamase, c'est-à-dire 20 fois moins qu'une bactérie gram $\oplus$. Bien qu'il existe des exceptions, particulièrement pour les Enterobacters et les Pseudomonas aeruginosa, ces enzymes sont constitutives et leurs affinités pour leurs substrats sont beaucoup plus faible que celles des gram $\oplus$.

La différence du mécanisme de production chez les gram $\oplus$ et les gram $\ominus$ va de paire avec une différence de mécanisme d'action au niveau de la cellule bactérienne. Chez la plupart des espèces de gram $\oplus$, une b - lactamase de très haute activité est libérée dans le milieu dès que l'induction a été déclenchée par l'antibiotique présent dans le milieu.

La b - lactamase des gram $\oplus$ joue donc un rôle destructeur de l'antibiotique et permet donc la croissance de toutes les bactéries présentes dans le milieu ; c'est pourquoi en milieu liquide on obtient souvent une pousse importante, même si l'enzyme n'est produite que par quelques clones bactériens.

Par contre, chez les gram O, les b - lactamases présente un mécanisme d'action différent, mais tout aussi efficace. L'enzyme est apparemment situé de telle sorte qu'il détruit tout antibiotique qui pénètre les couches des membranes bactériennes pour atteindre la cible du glycopeptide. Qui plus est, le fait que certaines b -lactamases aient une activité non exprimée totalement, est en faveur d'une localisation membranaire de ces enzymes.

L'expression de l'activité des b - lactamases est d'ailleurs plus importante quand les parois cellulaires de la bactérie ont été désagrégées.

Les staphylocoques résistants aux pénicillines du groupe de la méthicilline ou de l'oxacilline ont été mis en évidence dès 1961. Ces souches sont également résistantes aux céphalosporines. La fréquence avec laquelle de telles souches sont isolées s'est accrue pour atteindre dans certaines statistiques jusqu'à 30 % des isolats. Il importe de préciser que l'origine hospitalière de la plupart de ces souches est généralement reconnue. La multirésistance de ces souches est la règle.

En outre, la fréquence de ces staphylocoques varie selon les pays ; le plus grand nombre ayant été isolé en France et au Danemark, tandis que leur rareté demeure remarquable aux Etats-Unis.

La résistance de ces souches dites "hétérogènes" est d'une nature particulière.

Dans les conditions de culture normales, seule une partie de la population bactérienne est capable de croître en présence de hautes concentrations de méthicilline ou d'oxacilline. C'est cette résistance singulière semblant n'affecter qu'une partie de la population qui a conduit à lui attribuer le qualificatif d'hétérogène. Toutefois, les travaux qui ont suivis ont montré que cette résistance n'était hétérogène qu'en apparence. Ainsi, certaines conditions de cultures permettent à l'ensemble de la population bactérienne d'exprimer sa résistance vis à vis de ces antibiotiques ; la culture à 22° C et l'usage du milieu de culture hypersalé (5% de NaCl) permettent de démontrer la résistance de ces souches qui, en d'autres circonstances, passe inaperçue.

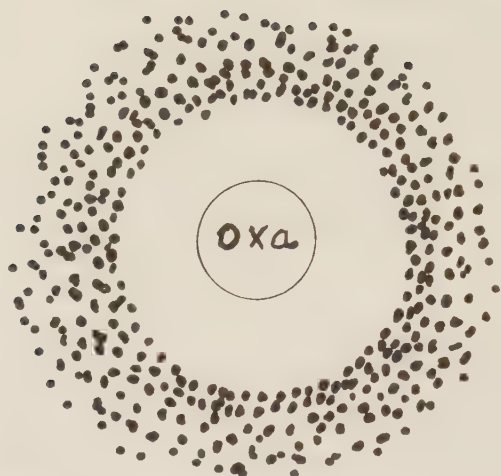
La nature de cette résistance est chromosomique. Son mécanisme indépendant de la production de pénicillinase est inconnu. Dès 1965, il était apparu que la résistance hétérogène était une réalité *In Vivo*.

En effet, le traitement par la méthacilline ou l'oxacilline de malades infectés par de telles souches échouait dans une proportion significativement différente du groupe de malades infectés par des souches sensibles.

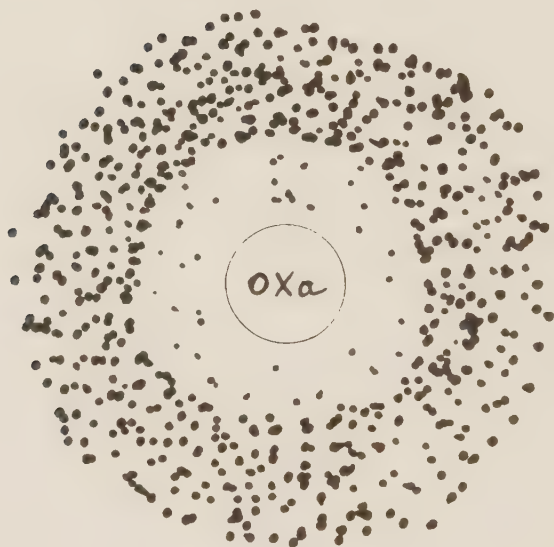
L'introduction des céphalosporines en thérapeutique a reposé le problème de cette résistance. En effet, cette résistance est *in vitro*, commune aux pénicillines du groupe méthi-oxa et aux céphalosporines. Dans les conditions normales de culture, la fraction bactérienne capable de cultiver dans de hautes concentrations de céphalosporines est plus faible que pour la méthicilline ou l'oxacilline.

Ceci n'implique pas d'ailleurs que la résistance soit plus difficile à détecter, dans les conditions habituelles, vis à vis des céphalosporines que vis à vis de ces pénicillines. Des tests appropriés montrent la réalité de cette résistance croisée. Les staphylocoques résistants hétérogènes à la méthicilline le sont aux céphalosporines.

On a pu observer chez des malades l'échec du traitement par les céphalosporines lorsque la souche infectante était résistante hétérogène à la méthicilline. Ces faits permettent de souligner la nécessité d'effectuer un test adéquat : gélose hypersalée à 5 % de NaCl, pour le dépistage de ces souches au laboratoire et de ne pas accepter, sans discussion, des antibiogrammes de staphylocoques résistants à la méthicilline et sensibles aux céphalosporines.



Milieu normal



Milieu hypersalé

Aspects avec l'oxacille des antibiogrammes
de staphylocoques résistants hétérogènes.

ASSOCIATION A D'AUTRES ANTIBIOTIQUES

D'après les règles édictées par Jawetz, l'association de deux antibiotiques bactériostatiques entraîne une indifférence ; l'association de deux antibiotiques entraîne une synergie et l'association d'un antibiotique bactéricide et d'un antibiotique bactériostatique entraîne un antagonisme.

Ces règles sont tout à fait vérifiées pour les céphalosporines (antibiotiques bactéricides). En effet, on constate fréquemment pour les cocci + et aussi les bacilles gram - une synergie avec les aminosides (antibiotiques bactéricides : streptomycine, kanamycine, gentamycine, tobramycine) et un antagonisme avec les tétracyclines et le chloramphénicol (antibiotiques bactériostatiques).

Certains auteurs ont rapporté des synergies entre les céphalosporine et les B lactamines ou céphalosporines et polymixines; en fait, ces synergies sont discutables et ne semblent pas justifiées en thérapeutique.

Le pouvoir bactéricide suivant effectué sur une souche de staphylocoque doré, isolé d'une hémoculture illustre deux phénomènes, d'une part la supériorité des pénicillines du groupe de la méthicilline et de l'oxacilline sur les céphalosporines vis à vis des staphylocoques sécréteurs de pénicillinase et d'autre part la synergie entre céphalosporines et aminosides.

Pouvoir bactéricide effectué sur une souche de staphylocoque doré isolé d'une hémoculture :

- synergie bêta-lactamine aminoside.
- supériorité du groupe méthi-oxa sur les céphalosporines.

Souche :

Staphylocoque Doré

Isolé de : Hémoculture le 20.X.74 19^H₃₀

	Ox	Ce	K	G	Pr
Oxacilline 4 g/ml	0,1		<0,01	<0,01	0,1
Cephalotine 10 g/ml		1	<0,01	0,01	0,1
Kanamycine 5 g/ml			100		0,01
Gentamycine 5 g/ml				100	0,01
Pristinamycine 2,5 g/ml					0,1

Pouvoir bactéricide effectué sur une souche de *Klebsiella pneumoniae* isolée d'une hémoculture :

- synergie bêta-lactamine aminoside.
- antagonisme bêta-lactamine tétracycline.

Souche :

Klebsiella pneumoniae

Isolé de : Hémoculture le 4. VII 74 à 6^h

	Am	Ce	G	To	Cl	Te
Ampicilline 10g/ml			100	100	<0,01	
Cephalotine 10g/ml		1	0,1	0,1	<0,01	
Gentamycine 5g/ml			10		<0,01	10
Tobramycine 5g/ml				10	<0,01	10
Colimycine 5g/ml					<0,01	0,01
Tétracyclines 15g/ml						0,1

PHARMACOLOGIE

Les quatre types de céphalosporines étudiées possédant des propriétés pharmacologiques différentes, nous analyserons séparément la Céphalotine, la Céphaloridine, la Céfalexine et la Céfazoline.

1. Céphalotine

La Céphalotine n'est pas absorbée par le tube digestif et y est détruite principalement à cause du PH bas qui y règne. L'administration doit donc être intramusculaire ou intraveineuse.

Chez l'adulte de poids moyen, l'administration en intramusculaire de 1 g. de céphalotine se traduit dans le sérum par un pic de concentration au bout de 15 à 30 minutes. Ce pic représente 20 gamma de céphalotine par ml de sérum. Ce pic est suivi d'une décroissance rapide de l'antibiotique. Cette décroissance se fait rapidement entre la 1ère et la 2ème heure suivant l'injection, puis plus lentement entre la 2ème et la 6ème heure ; au bout de 6 heures, la concentration sérique est faible, voire indosable.

La courbe d'élimination, chez les enfants agés de plus de 2 mois est analogue à celle de l'adulte. Par contre, chez les nouveaux-nés de moins de 2 semaines, la diffusion des antibiotiques reste un problème mal élucidé. C'est pourquoi, on peut observer chez ceux-ci des taux d'antibiotiques voisins de 0,5 ou 1 gamma 12 heures après une injection de 10 mg/kg.

Néanmoins, on peut dire que chez le nouveau né, la demi-vie sérique est allongée de 1 à 3 heures ; l'explication de ce phénomène serait due à l'immaturité du macénisme de la clearance et de la métabolisation.

L'administration intraveineuse de 1 g. de céphalotine donne des résultats analogues à l'injection intramusculaire. Les concentrations sériques présentent alors un pic plus élevé, parfois le double de celui de l'administration intramusculaire ; par contre, la première phase de décroissance est plus rapide.

La diffusion de la céphalotine est rapide au niveau des liquides pleuraux ; on obtient parfois dans ces liquides une concentration légèrement supérieure aux concentrations sériques. Aux niveaux des liquides synoviaux, la concentration est analogue aux concentrations sériques. Par contre, dans les liquides d'ascite, la concentration est légèrement inférieure aux concentrations sériques.

D'une manière générale, la céphalotine est considérée comme un antibiotique ayant une bonne diffusion tissulaire. Le rapport concentration dans le Liquide Céphalo-Rachidien sur concentration sérique est de l'ordre de 1 pour 50, ce qui est important pour un antibiotique, mais faible comparé au rapport d'autres b - lactamines, d'autant plus que ce rapport est indépendant de l'état inflammatoire ou non de la méninge.

Le métabolisme de la céphalotine a été bien étudié ; 50 % de la céphalotine est lié aux protéines.

La céphalotine est désacétylée principalement par le foie, ainsi que par le rein. Le métabolite est bactériologiquement actif. Son spectre diffère peu de celui de la céphalodine, mais il est dans l'ensemble de 2 à 8 fois moins actif et il est rapidement présent dans le sang, selon une proportion de 40 à 50 % et il représente sensiblement la moitié de la quantité d'antibiotique retrouvée dans les urines.

La céphalotine et son métabolite sont éliminés essentiellement par le rein, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire ; d'ailleurs la clearance de la céphalodine est supérieure à celle de la créatinine. Enfin, les dosages urinaires montrent que 70 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines dès 6 heures suivant l'injection.

2. Céphaloridine

Comme la céphalotine, la céphaloridine n'est pas absorbée et est détruite dans le tube digestif ; les voies d'injection sont donc, soit intramusculaire, soit intraveineuse.

L'injection intramusculaire de 1 g. de céphaloridine chez l'adulte de poids moyen entraîne, 30 à 60 minutes plus tard, un pic de concentration d'antibiotique dans le sérum ; l'injection intraveineuse se manifeste par un pic plus rapide de 15 à 30 minutes.

En valeur absolue, il est important de noter que ces pics sont presque le double de ceux obtenus avec la céphalotine ; en effet, au bout d'une heure, le pic de céphaloridine est de 25 gamma, alors qu'il est de 20 gamma avec la céphalotine. Au bout de 6 heures, ces taux sont respectivement de 5 gamma et de 0,5 gamma par ml de sérum.

On voit donc que la pente de décroissance de la céphaloridine est plus lente que celle de la céphalotine et, par conséquent, la demi-vie de la céphaloridine est supérieure à celle de la céphalotine ; ces demi-vies sont respectivement de 1,12 heure et de 0,47 heure.

Une des premières explications à ces différences de concentration est la plus grande stabilité de la céphaloridine dans le corps humain ; une deuxième explication peut être trouvée dans le mode d'élimination dans le mode d'élimination rénal qui est dissemblable. En effet, la clearance rénale de la céphaloridine est la demie de celle de la céphalotine. Enfin, sans pouvoir expliquer cette demi-vie supérieure, il faut constater que 20 % de la céphaloridine sont liés aux protéines, alors que ce pourcentage est de 50 % pour la céphalotine.

L'élimination de la céphaloridine est exclusivement rénale. Dans les urines, 75 % de la dose administrée est retrouvée au cours des 8 premières heures ; pour les quatre premières heures, cette proportion est de 50 %.

Le mécanisme d'excrétion au niveau du rein serait une excrétion tubulaire puisque l'injection de probénécide chez un sujet ayant reçu de la céphaloridine entraîne une augmentation du taux sérique et un allongement de la demi-vie.

Au niveau des méninges, du péritoine et de la plèvre, la diffusion de la céphaloridine est analogue à celle de la céphalodine et peut donc être considérée comme satisfaisante par rapport aux autres antibiotiques.

3. Céphalexine

La céphalexine et ses dérivés proches sont les seules céphalosporines utilisables par voie orale, en raison de leur résistance à l'acidité gastrique et de leur absorption intestinale.

L'absorption d'une dose de céphalexine par voie orale se traduit par un taux sérique analogue à l'administration intramusculaire de déphalotine ; l'absorption digestive de la céphalexine est donc remarquable.

Chez l'adulte de poids moyen, la prise de 1 g. de céphalexine entraîne 1 heure après un pic sérique de 25 gamma et 6 heures après des taux faibles de l'ordre de 0,5 à 1 gamma. La demi-vie de la céphalexine est de 55 à 60 minutes.

L'élimination de la céphalexine est rénale ; cette élimination se fait sous forme active et non métabolisée. Dans les urines 80 % de la dose ingérée est retrouvée dans les 6 premières heures, au-delà et jusqu'à 8 heures, on peut encore retrouver des concentrations urinaires de 55 à 83 gamma par ml.

4. Céfazoline

Les pics de concentration sérique obtenus autour de la première heure, après une injection intramusculaire de 1 g de céfazoline, atteignent 40 à 45 gamma/ml, c'est-à-dire presque deux fois ceux de la céphaloridine.

Ces pics sont suivis d'une décroissance lente par rapport aux autres céphalosporines et correspond à une demi-vie de deux heures, c'est-à-dire légèrement supérieure à la céphaloridine, de telle sorte que douze heures après l'injection on retrouve dans le sang des concentrations céfazoline voisine de 1 à 2

La liaison de la céfazoline aux protéines est la plus forte des liaisons enregistrées pour les céphalosporines puisqu'elle est de 85 %, ce qui expliquerait les pics plus élevés avec ce produit. Cette fixation ne permet pas d'étendre les résultats de diffusion des autres céphalosporines dans les séreuses à la céfazoline.

La céfazoline est éliminée dans les urines à 80 % pendant les 24 heures suivant l'injection, la majeure partie étant éliminée dans les six premières. Le métabolisme de la céfazoline est encore mal connu. Il existe certainement un métabolisme rénal et un métabolisme hépatique. En effet, il existe une élimination biliaire notable de la céfazoline. La quantité totale d'antibiotique mise en évidence dans la bile représente 0,13 % de la dose injectée ; les études faites chez des malades porteurs de drains de Kehr montrent que la concentration biliaire est le cinquième de la concentration sérique, ce qui permet d'avoir des concentrations efficaces sur les bactéries situées dans les voies biliaires si on répète les injections 3 ou 4 fois par jour.

MODELE MATHEMATIQUE

Pour étudier la pharmacocinétique d'une drogue il faut considérer l'individu comme un entier constitué de multiples compartiments dont l'équilibre répond à une homéostasie préférentielle. L'introduction d'une substance étrangère, l'antibiotique, dans l'un de ces compartiments, modifie évidemment la concentration de l'antibiotique au niveau de ce compartiment, mais aussi, secondairement, la concentration dans les autres organes.

De plus, l'organisme tend à se débarrasser de la substance étrangère. Un modèle mathématique simple exprimant ces lois est représenté dans la figure n° 4. L'incorporation et la distribution d'une substance inerte dans l'organisme considéré comme un entier C2 à partir d'un compartiment C1 relève d'une fonction exponentielle :

$$C_t = a (1 - e^{-k_{1-2} t})$$

où C_t est la concentration de la substance dans le compartiment C2 au temps t ; a la dose administrée à la concentration initiale idéale ; k_{1-2} la constante d'incorporation.

L'élimination de la substance prend aussi une allure exponentielle :

$$C_t = a e^{-k_{2-0} t}$$

où k_{2-0} est la constante d'élimination.

La résultante qui découle des deux fonctions précédentes est un modèle mathématique à deux compartiments ouverts, décrivant la courbe de concentration d'une substance incorporée et éliminée dans le compartiment central C2, c'est-à-dire dans le sérum. Elle est appelée courbe de Bateman :

$$C_t = a \frac{k_1 - 2}{k_1 - 2 k_2 - 0} (e^{-k_2 - 0 t} - e^{-k_1 - 2 t})$$

Après la phase d'incorporation et de distribution, la courbe de Bateman se rapproche de la courbe exponentielle d'élimination. La phase d'élimination pure ne commence qu'après deux $t_{\max.}$, c'est-à-dire après un intervalle de deux fois celui nécessaire à l'obtention du pic sérique.

Il est bien connu que si l'on reporte sur papier semi-logarithmique les concentrations sériques de la phase d'élimination pure (en ordonnée) en fonction du temps (en abscisse) on obtient une droite appelée droite de régression. La pente de cette droite est la constante d'élimination $k_2 - 0$. La demi-vie sérique $T_{1/2}$ peut alors être calculée selon la formule :

$$T_{1/2} = \frac{\text{Log } 2}{k_2 - 0}$$

où $\text{Log } 2$ est le logarithme naturel de 2. Ainsi on peut tracer les droites de régression pour les quatre céphalosporines étudiées (figure 5), calculer les $T_{1/2}$ et déterminer les constantes d'élimination selon la méthode des moindres carrés.

Pour déterminer de manière plus détaillée le sort d'une céphalosporine, dans l'organisme, Regamey a recouru à une perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à débit continu. Si cette injection est maintenue constante, la concentration sérique augmente progressivement jusqu'à l'atteinte d'un taux stable.

Après perfusion de l'antibiotique dans les volumes intra et extra vasculaires, un état d'équilibre s'installe où l'apport égale l'élimination ; stade qu'il convient d'appeler "Steady State". Alors peuvent être déterminés la clearance sérique ou totale, la clearance rénale, le volume de distribution et, dès l'arrêt de la perfusion, lorsque les taux sériques décroissent de nouveau exponentiellement, la $T_{1/2}$, comme au cours de la phase d'élimination après injection intramusculaire.

Au "Steady State" Co la dose d'entretien, c'est-à-dire la quantité d'antibiotique perfusée par heure (i) égale l'élimination par heure. Alors le calcul de la clearance sérique ou clearance totale est donné par la formule de Dost :

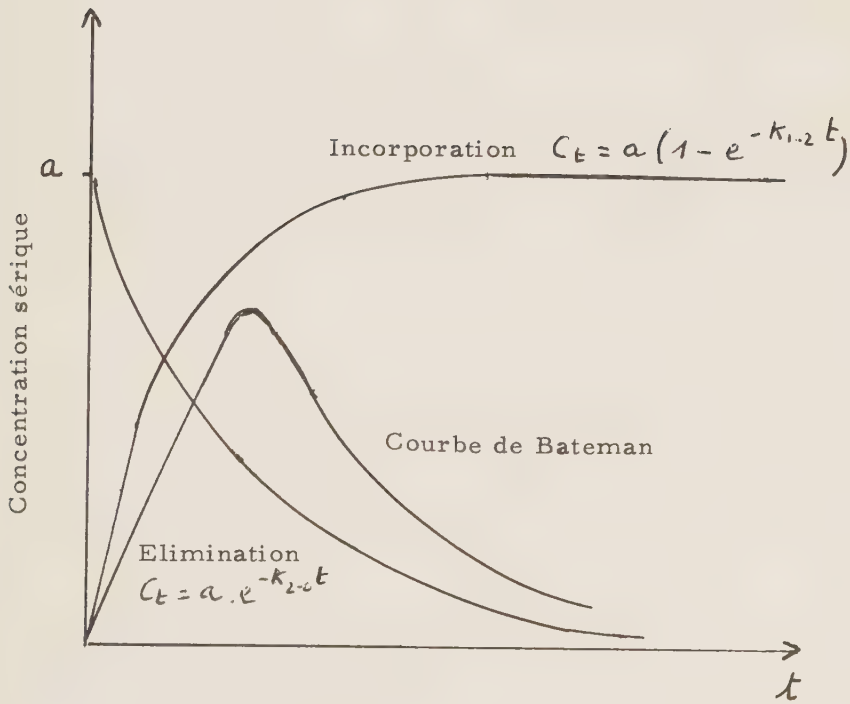
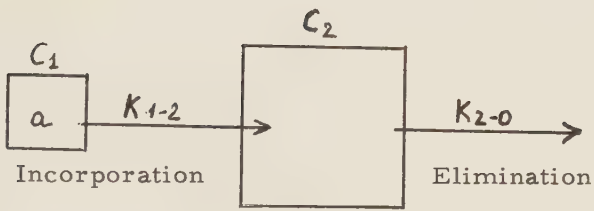
$$. Cls = \frac{i}{Co}$$

Au cours du même "Steady State", on peut déterminer, parallèlement à la clearance sérique, la clearance rénale Clr : il suffit de mesurer la quantité d'urine V , éliminée pour une période déterminée T et de titrer l'antibiotique U dans l'urine, selon la formule :

$$. Clr = \frac{U \cdot V}{Co \cdot T}$$

Le volume de distribution à disposition dans l'organisme (VD_{ss}) peut être calculé pendant le "Steady State" selon une autre formule donnée par Dost :

$$VD_{ss} = \frac{i \cdot T_{1/2}}{\text{Log } 2 \cdot C_0}$$



COMPARAISON ENTRE LES QUATRE CEPHALOSPORINES

La comparaison de la pharmacocinétique des quatre céphalosporines est résumée dans le Tableau n° 4 et la Figure n° 6. Quand on compare les taux sériques obtenus après une injection intramusculaire, on voit que la céfazoline entraîne des taux nettement supérieurs aux autres céphalosporines puisque ces taux sont presque le double de ceux obtenus avec la céphaloridine et le triple ou le quadruple de ceux obtenus avec la céphalexine ou la céphalotine.

En ce qui concerne les clearances sériques ou rénales, l'avantage est encore à la céfazoline et dans les mêmes proportions que précédemment ; on peut constater que les clearances sériques et rénales des produits étudiés sont équivalentes, sauf pour la céphalotine à cause de son métabolisme.

Le pourcentage de l'excrétion rénale est élevé pour la céfazoline, la céphalexine 95 % et la céphaloridine 85 %, le pourcentage plus faible de la céphalotine 52 % serait dû au métabolisme de ce produit et peut être plus spécialement à la désacétylation de la céphalotine au niveau du foie.

Sans savoir ce que traduit vraiment la liaison des céphalosporines aux protéines, on peut constater qu'il n'existe pas de relation directe entre le volume de distribution d'une céphalosporine et sa liaison aux protéines.

Les taux sériques des antibiotiques sont inversement proportionnels au volume de distribution, ce qui se comprend aisément puisque si un produit n'est pas dans les tissus, il est dans le sang, sauf s'il est

Enfin, nous terminerons cette comparaison par les demi-vies qui sont respectivement :

- . 30 minutes pour la céphalotine
- . 60 minutes pour la céphalexine
- . 70 minutes pour la céphaloridine
- . 100 minutes pour la céfazoline.

	Céphalotine	Céphaloridine	Céphaléxine	Céfazoline
	472	167	248	62
Clearance sérique (ml/min/1,73 m ²)				
Clearance rénale (ml/min/1,73 m ²)	274	125	252	64
Élimination rénale % de la dose	52	85	96	96
Demi - vie	0,47	1,12	0,9	1,8
Volume apparent de distribution	18	16	16	10
Liaisons aux protéines	65	20	15	86

Propriétés pharmacocinétiques des céphalosporines.

EFFETS SECONDAIRES

1. Problèmes posés par le mode d'injection

Ce problème ne se pose pas pour la céphalexine puisque c'est la seule céphalosporine administrable per os.

Par contre, pour les autres céphalosporines, l'injection intramusculaire est souvent douloureuse, ce qui limite la quantité d'antibiotique injectée et, par là, l'efficacité du traitement. En se méfiant des préparations commerciales contenant de la xylocaïne, dont l'efficacité reste à démontrer, on peut dire en pratique qu'il est difficile de dépasser la dose de 1 g. par injection intramusculaire de céphalotine ou de céphaloridine.

Par contre la demi-vie supérieure de la céfazoline peut permettre de traiter des malades en intramusculaire puisque les injections sont plus espacées et que les C.M.I. des germes sont un peu plus basses.

Par voie veineuse, la céphalotine a été accusée d'être un produit irritant pour les veines, des thrombophlébites ont été constatées par certains auteurs, mais ces cas ne sont pas fréquents.

Dans le groupe de la céphalotine, la céphapirine serait moins toxique pour les veines. De tels phénomènes d'irritation veineuse n'ont pas été constatés avec les autres céphalosporines.

2. Toxicité rénale

Parmi les céphalosporines, la céphaloridine est le seul antibiotique ayant une toxicité rénale reconnue. La dose toxique est difficile à définir car on peut obtenir une atteinte rénale soit par un surdosage lors d'une seule injection, soit par une accumulation progressive de produit lors d'injections répétées.

Pratiquement, à partir d'une dose de 4g/24h, il faut surveiller les fonctions rénales tous les deux jours, et adapter les doses en fonction de la clearance. Le mécanisme de la toxicité serait une accumulation de l'antibiotique dans le tube proximal entraînant une nécrose tubulaire.

Pour les autres céphalosporines, on n'a pu mettre en évidence un rôle néphrotoxique ; l'association céphalotine-gentamycine a souvent été rapportée comme néphrotoxique à cause de la céphalotine. Le fait que la gentamycine soit par elle-même néphrotoxique doit faire accepter ces remarques avec prudence. Mais on a pu observer que, chez certains malades traités par cette association, l'arrêt de la céphalotine s'est accompagnée d'un retour à la normale des fonctions rénales.

Enfin, il faut noter que l'administration de diurétiques du type du furosémide ou de l'acide éthacrinique entraîne une diminution des possibilités d'élimination rénale et donc une augmentation du potentiel néphrotoxique de ces antibiotiques.

3. Réactions allergiques

L'allergie aux b-lactamines a toujours été le problème majeur de ces antibiotiques. Les sujets sensibilisés à la pénicilline G ou aux ampicillines ne sont pas forcément allergiques aux céphalosporines, mais naturellement il n'existe pas de test pour faire la différence entre ces deux types d'allergies. Suivant les auteurs, le pourcentage de sujets sensibles se situe entre 1 et 2%

Pour les pénicillines, le rôle des groupes benzylpénicilline comme déterminant hapténique est couramment admis. Des études ont été faites par BRANDISS pour rechercher quel était le déterminant hapténique des céphalosporines. Par une réaction d'hémagglutination passive, on peut mettre en évidence des réactions croisées entre des sérums de lapin anti-céphalotine et des sérums anti-benzylpénicilline. De plus, l'haptène univalent acide benzylpénicillinoate amino-caproïque inhibe l'hémagglutination 1 000 fois plus dans le système céphalotine que dans le système benzylpénicilline.

L'haptène dérivé de la céphalotine serait donc formé par addition de groupes aminés au noyau bêta-lactame de la protéine. Ce groupe céphaloyl est plus labile que le groupe pénicilloyl, ce qui pourrait expliquer le plus faible pourcentage d'accidents allergiques avec les céphalosporines.

Les déterminants antigéniques des pénicillines et des céphalosporines sont donc différents, mais possèdent en commun le noyau bêta-lactame ce qui peut expliquer les réactions croisées entre ces deux classes d'antibiotiques.

CONCLUSIONS

Par leur large spectre, leurs faibles inconvénients, les céphalosporines semblent être une famille préférentielle parmi les antibiotiques. Leur mécanisme d'action au niveau des parois bactériennes permet d'éliminer tout effet nocif sur la synthèse des protéines de l'organisme. C'est pourquoi, on peut utiliser ces produits chez la femme enceinte et le jeune enfant.

Au niveau du spectre d'action, il est à remarquer que les céphalosporines présentent quelques déficiences. En effet, on note d'une part une sensibilité intermédiaire chez les cocci gram plus tels que les streptocoques et surtout les entérocoques, d'autre part une ~~moins~~ grande activité que les dérivés du groupe de la méthicilline ou de l'oxacilline vis à vis des staphylocoques producteurs de pénicillinase. Enfin, il existe une inefficacité fréquente vis à vis de certains bacilles gram négatifs tels que les proteus producteurs d'indole, les entérobacters, les serratias.

Les concentrations minima inhibitrices des germes sensibles sont identiques pour les quatre céphalosporines, tout au plus, on peut noter des différences ne dépassant jamais plus de 1 à 2 dilutions. Les concentrations minima inhibitrices sont en règle générale, par ordre décroissant, celles de la céphalexine, de la céphalotine, de la céphaloridine, puis de la céfazoline. Chez les germes multirésistants, et en particulier les germes gentamycine résistants, il n'existe aucune différence notable de concentration minima inhibitrice entre les quatre produits.

Les propriétés pharmacologiques des céphalosporines sont très différentes, c'est pourquoi, pour prononcer un jugement de valeur sur ces produits, il est nécessaire de tenir compte de plusieurs paramètres. A l'intérieur de la famille, il existe des céphalosporines qui ne subissent pas, ou très peu, de transformations métaboliques, et qui sont donc éliminées sous forme active et non modifiées dans les urines : céphalexine

D'autres céphalosporines sont peu métabolisées : céphaloridine, céfazoline. Seule la céphalotine subit une métabolisation partielle par désacétylation. L'élimination rénale est de loin prédominante, elle se fait soit par filtration glomérulaire exclusive : céphaloridine, soit par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire pour les autres produits. C'est avec la céfazoline qu'on obtient la demi-vie la plus longue (deux heures), alors que les autres produits ont une demi-vie nettement plus courte. En ce qui concerne le pourcentage de liaison aux protéines, on distingue deux groupes, d'une part celles qui sont faiblement liées (10 à 25%) : céphalexine, céphaloridine, et d'autre part celles qui sont fortement liées (60 à 85%) : céphalotine, céfazoline.

En fonction de ces données, il est possible de choisir les céphalosporines les plus efficaces en thérapeutique. Seules, les voies d'administration intraveineuses et intramusculaires sont valables. En effet, bien que la céphalexine soit remarquablement absorbée par la muqueuse digestive, sa demi-vie courte, son absence de métabolisation, sa faible liaison aux protéines font que ce produit ne donne pas toujours des résultats satisfaisants en thérapeutique. De même, la céphaloridine, à cause de son potentiel néphrotoxique, doit être écartée. Il ne reste donc que la céphalotine et la céfazoline qui diffèrent par de nombreux paramètres pharmacocinétiques et donnent des résultats très satisfaisants en thérapeutique.

Ces deux produits permettent de traiter un grand nombre d'infections : infections urinaires, septicémies, endocardites... Il reste donc à trouver une céphalosporine orale ayant une demi-vie longue et un spectre étendu sur les streptocoques et les bacilles gram négatifs tels que les *serratias*, les *proteus*, les *acinetobacters*, voire les *pseudomonas*.

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen,

M. le Professeur BOUVIER

M. le Professeur J. P. ETIENNE

VU, le Recteur,

M. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- Abraham E.P., Loder P.B. Cephalosporin C, in E.H. Flynn (ed.) Cephalosporins and Penicillins.
- Abraham G.N., Petz L.D., Fudenberg H.H. - Immunohaematological cross allergenicity between penicillin and cephalothin clinical and experimental. Immunology, 1968, 3/4, 343-357.
- Atkinson R.M., Currie J.P., Davis B., Pratt D.A.H., Sharpe H.M. Tomich E.G. - Acute toxicity of cephaloridine an antibiotic derived from cephalosporin C. Toxicol. Appl. Pharmacol. 8: 398-406, 1966.
- Baar W., Graham R.M. - Placental transmission to cephaloridine. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth, 1967, 74, 739.
- Batchelor F.R. and coll. - The immunogenicity of cephalosporin derivatives and their cross- reaction with penicillin. Immunology, 1966, 10, 21-23.
- Benner E.J. - The cephalosporin antibiotics. Pediat. clin. N. Amer. 1968, 15, 31-42.
- Benner E.J. and Coll. - Laboratory and clinical comparaison of cephaloridine and cephalothin. Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 888-893.
- Benner E.J. and coll. - Inactivation of cephalothin and cephaloridine by staphylococcus aureus. J. Bact., 1965, 90, 1599-1604.
- Benner E.J. - Renal damage associated with prolonged administration of ampicillin, cephaloridine and cephalothin. Antimicrob. Agents Chemother. 1969, 417-420.
- Bobrow S.N., Jaffe E., Young R.C. - Anuria and acute tubular necrosis associated with gentamicin and cephalothin. J. A. M. A. 222, 1546-1547, 1972.
- Brandriss M.W., Smith J.W., Steinman A.G. - Common antigenic determinants of penicillin G, cephalothin and 6-aminopenicillanic acid in rabbits. J. Immunol. 94, 696-706, 1965.
- Brogard J.M., Kuntzmann F., Lavillaureix J., Stahl J. - La céphalexine nouvelle cephalosporine orale. Résultats d'une étude de pharmacologie humaine. Thérapeutique 46, 3, 315-323, 1970.
- Brown J.D., Mathies A.W., Ivler D., Warren W.S., Leedom J.M. - Variable results of cephalothin therapy for meningococcal meningitis. Antimicrob. Agents Chemoter. 1969, 432-440.

- Hou J.P., Poole J.W. - Beta-lactam antibiotics : their physicochemical properties and biological activities in relation to structure. *J. of Pharm. Sciences* 60, 4, 1971.
- Jack G.W., Richmond M.H. - A comparative study of eight distinct beta-lactamases synthesized by gram negative bacteria. *J. Gen. microbiol.* 1970, 61, 43.
- Jackson G.G., Lolans V.T., Gallegos B.G. - Comparative activity of bacterial beta-lactamases on penicillins and cephalosporins. *J. of infect. dis.* 128, 10, 1973.
- Gungers P., Kleinknecht D., Loirat P., Bensasson M., Watchi J.M. Les accidents rénaux de la cephaloridine. *Presse Med.* 1969, 77, 1515-1518.
- Cabins S.A., Eisenstein B., Cohen S. - Anaphylactoid reaction to an initial dose of sodium cephalothin. *J.A.M.A.* 193, 165-166, 1965.
- Keiser G.V., Kukolja S. - Modifications of the beta-lactam system In E.H. Flynn, Cephalosporins and penicillins. Academic press, New York, 1972, 129.
- Kaplan K., Weinstein L. - Anaphylaxis to cephaloridine in a nurse who prepared solutions of the drug. *J.A.M.A.* '200, 75-77, 1967.
- Kirby W.J., De Maine, Serrill W. - Pharmacokinetics of the cephalosporins in healthy volunteers and uremic patients. *Postgrad. Med. J.* 47, 41-46, 1971.
- Kirby W., Regamey C. - Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. *J. of infect. dis.* 128, S 341-346, 1973.
- Kislak J.W. and coll. - Cephaloridine activity in vitro and absorption and urinary excretion in normal young man. *Amer. J. Med. Sci.* 1966, 251, 433-447.
- Klein J., Eickhoff T., Tilles J., Finland M. - Cephalothin, activity in vitro, absorption and excretion in normal subjects and clinical observations in 40 patients. *Amer. J. Med. Sci.* 248, 640, 1964.
- Kunin C.M., Finkelberg Z. - Oral cephalixin and ampicillin, antimicrobial activity, recovery in urine, and persistence in blood of uremic patients. *Ann. intern. Med.* 1970, 72, 349-356.
- Kunin C.M., Atuk N. - Excretion of cephaloridine and cephalothin in patients with renal impairment. *New England J. Med.* 1966, 274, 654-656.
- Ky N.T., Chauvin M.T., Pinon C., Halpern B. - Positive immunologic reactions to cephaloridine in patients allergic to penicillin : a study performed with the lymphoblastic transformation test. *Postgrad. Med. J.* 1970, 46, 109.
- Lawson D.H., Macadam R.F., Singh H. and coll. - The nephrotoxicity of cephaloridine. *Postgrad. Med. J.* 1970, 46, 36.

- Cahn M.M., Levy E.J. - Comparative serum levels and urinary recovery of cefazolin, cephaloridine and cephalothin in man. *J. of Clin. Pharm.* 14, 1, 1974.
- Chabbert Y.A. - Les Beta-Lactamines : Pénicillines et Céphalosporines *Gaz.med.fr.* 1965, 72, 3369-3382.
- Chabbert Y.A. - Detection of methicillin and cephalothin resistant staphylococcy. In P.J. Wat : Control of chemotherapy. Londres; E.S. Livingstone 1970, 17.
- Chabbert Y.A., Baudens J.G., Acar J.F., Gerbaud G.R. - La résistance naturelle des staphylocoques à la méthicilline et à l'oxacilline. *Rev. franc.étud.clin.biol.* 1965, 10, 495.
- Child K.J., Dodds M.G. - Nephron transport and renal tubular effects of cephaloridine in animals. *Br.J.Pharmacol.* 30 : 354-370, 1967.
- Davis A., Seligmann S.J., Hewitt W.L. - Neutropenic reaction to cephalothin therapy. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1963, 272-277.
- Fleming P.C., Jaffe D. - The nephrotoxic effect of cephaloridine. *Postgrad.Med.J.* 43, (Suppl.), 89-90, 1967.
- Foley T.H., Jones N.F., Barraclough M.A., Cranston W.I., Hunt A.P. The renal excretion of cephaloridine in man. *Postgrad.Med.J.* 43, (Suppl.) 85-87, 1967.
- Forbes C.D., Mitchell R., Craig J.A., Mac Nicol G.P. - Acute intravascular hemolysis associated with cephalixin therapy. *Postgrad Med.J.* 48, 186-188, 1967.
- Goldner M., Glass D.G., Fleming P.C. - Characteristics of Beta - Lactamase from University of Toronto and the Hospital for Sick children Toronto. *Can.J.Microbiol.* 14, 139-145, 1968.
- Gorman M., Ryan C.W. - Structure - activity relationships of beta-lactam antibiotics. in E.H. Flynn Cephalosporins and penicillins. Academic press, New York 1972, 533-579.
- Gralnick H.R., Mac Ginnis M.H. -Immunocross reactivity of penicillin and cephalothin. *Nature (Lond.)* 1967, 214-216.
- Griffith R.S., Black H.R. - Blood, urine and tissue concentrations of the cephalosporin antibiotics in normal subjects. *Postgrad.Med.J.* 47, 32-40, 1971.
- Hamilton -Miller J.M.T., Newton G.G.F., Abraham E.P. - Products of aminolysis and enzymatic hydrolysis of the cephalosporins. *Biochem.J.* 116, 371-384, 1970.
- Hamilton-Miller J.M.T., Richards E., Abraham E.P. - Changes in proton magnetic resonance spectra during aminolysis and enzymatic hydrolysis of cephalosporins. *Biochem.J.* 116, 385-395, 1970.

- Hamilton-Miller J.M.T. and coll. - Interaction of cephaloridine with penicillinase producing gram negative bacteria. *Nature (Lond.)*, 1965, 208, 235-237.
- Levine B.B., Zolov D.M. - Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J.Allerg.* 43, 231-244, 1969.
- Levine B.B. - Antigenicity and cross reactivity of penicillins and cephalosporins. *J.infect.dis.* 128, 10, 1973.
- Linquist J.A., Siddiqui J.Y., Smith I.M. - Cephalexin in patients with renal disease. *New Engl.J.Med.* 1970, 283, 14, 720-723.
- Mac Aulay M.A., Charles D. - Placental transfer of cephalothin. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 1968, 100, 940.
- Mangi R.J., Kundargi R.S., Quintiliani R., Andriole V.T. - Development of meningitis during cephalothin therapy. *Ann.Int.Med.* 78, 347-351, 1973.
- Mine Y., Nishida M., Goto S., Kuwahara S. - Antigenicity of cefzolin and its cross reactivity with benzylpenicillin, ampicillin and cephaloridine. *J.antibiot. (Tokyo)* 13, 193-203, 1970.
- Molthan L., Reidenberg M.M., Eichman M.F. - Positive direct coombs test due to cephalothin. *N.Engl.J.Med.* 277, 123-125, 1967.
- Morin R.B., Jackson B.G., Flynn E.H., Rooski R.W., Lewis S.L. Chemistry of cephalosporin antibiotics. *J.Am.Chem.Soc.* 91, 1396-1400, 1969.
- Nauman P., Reintjens E. - Antibacterial activity and pharmacokinetic behaviour of cefazolin as compared with five other cephalosporin antibiotics. *Infection* 2, 19-24, 1974.
- Nauman P. - Bacteriological and pharmacological properties of cephalothin and cephaloridine. *Postgrad.Med.J.* 1967, 43, 26-31.
- Nicholas P., Meyers B.R. - Pharmacology of cefazolin in human volunteers. *J.of Clin.Pharm.* 13, 8-9, 1973.
- O'Callaghan C.H., Muggleton P.W. - The formation of metabolites from cephalosporins compounds. *Biochem.J.* 89, 304-308, 1963.
- O'Callagahn C.H., Muggleton P.W., Ross G.W. - Effects of beta-lactamase from gram negative organisms on cephalosporins and penicillins. *Antimicrob.Agents Chemoter.* 1968? 57-63.
- Perkins R.L., Apicella M.A., Lee I. - Cephaloridine and cephalothin, comparative studies of potential nephrotoxicity. *J.Lab.Clin.Med.* 71 75-84, 1968.
- Perkins R.L., Mengel C.F., Saslaw S. - Direct coombs test reactivity after cephalothin and cephaloridin in man and monkey. *Proc.Soc.Exp. Biol. (N.Y.)* 1968, 129, 397.

- Pickering M.J., Spooner G.R., De Quesada A., Cade J.R. - Declining renal function associated with administration of cephalothin. *South Med.J.* 63, 426-428, 1970.
- Prescott L.F. - The effect of cephaloridine on renal tubular cell excretion. *Postgrad.Med.J.* 1967, 43, 95-96.
- Pryor J.S., Joekes A.M., Foord R.D. - Cephaloridine excretion in patients with normal and impaired function. *Postgrad.Med.J.* 1967, 43, 82-85.
- Rahal J.J., Meyers B.R., Weinstein L. - Treatment of bacterial endocarditis with cephalothin. *N.Engl.J.Med.* 279, 1305-1309, 1968.
- Rein M.F., Westervelt F.B. - Pharmacodynamics of cefazolin in the presence of normal and impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 366-371, 1973.
- Regamey C., Waldvogel F.A. - Pharmacokinetics laws as applied to antibiotics. *Path.Biol.* 1974, 22, 795-802.
- Richmond M.H., Sykes R.B. - The beta-lactamases of gram negative bacteria and their possible physiological role. *Adv.Microb.Physiol.* 9, 10 729, 1973.
- Richmond M.H. - Purification and properties of the exopenicillinase from staphylococcus aureus. *Biochem.J.* 88, 452-459, 1963.
- Ridley M. and coll. - Relative instability of cephaloridine to staphylococcal penicillinase. *Nature (Lond.)* 1965, 208, 1076-1078.
- Roger G., Foord R.D., Joekes A.M. - Reversible encephalopathy and acute renal failure after cephaloridine. *Brit.Med.J.* 1970, 4, 283-284.
- Rosenthal T., Boichis H. - Nephrotoxicity of cephaloridine. *Brit. Med.J.* 1971, 4, 115.
- Rothschild P.D., Doty D.B. - Cephalothin reaction after penicillin sensitization. *J.Amer.Med.Ass.* 1966, 196, 372.
- Ruedy J. - The use of cephaloridine in adult patients with renal failure. *Postgrad. Med.J.* 1967, 43, 85-87.
- Saito A., Noda K., Motsumoto F., Chiba K., Ueda Y. - Clinical evaluation of cephalosporin derivatives. *Advan.Antimicrob. Anti-neoplast.Chemoter.* 1, 1175, 1972.
- Saslaw S. - Cephalosporins. *Med.Clin.N.Amer.* 1970, 54, 1217-1228.
- Scholand J.F., Tennenbaum J.I., Cerilli G.J. - Anaphylaxis to cephalothin in a patient allergic to penicillin. *J.A.M.A.* 206, 130-132, 1968.
- Schultze R.G., Winters R.E., Kauffman H. - Possible nephrotoxicity of gentamicin. *J.Infect.Dis.* 124, 145-147, 1971.

- Schwartz M.A. - Chemical aspects of penicillin allergy. *J. Pharm. Sci.* 58, 643-661, 1969.
- Seligmann S. and Coll. - Resistance to penicillins and cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1965, 387-391.
- Scheehan J.C. - The chemistry of synthetic and semisynthetic penicillins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 145, 216-223, 1967.
- Silverbaltt F., Turck M., Bulger R. - Nephrotoxicity due to cephaloridine. *J. Infect. Dis.* 1970, 122, 33-44.
- Simpson I.J. - Nephrotoxicity and acute renal failure associated with cephalothin and cephaloridine. *N.Z. Med. J.* 74, 312, 1971.
- Smith J.T., Hamilton-Miller J.M.T., Richmond M.H. - Bacterial resistance to penicillins and cephalosporins. *J. Pharm. Pharmacol.* 1969, 21, 337-358.
- Southern J.P., Sanford P.M. - Meningococcal meningitis, suboptimal response to cephalothin therapy. *New Engl. J. Med.* 1969, 280-1163.
- Spath P., Garratty G., Petz L. - Studies on the immune response to penicillin and cephalothin in humans. *J. Immunol.* 107, 854-869, 1971.
- Stewart G.T. - Hypersensitivity and toxicity of beta-lactam antibiotics. *Postgrad. Med. J.* 43, 31-36, 1967.
- Thoburn R., Johnson J.E., Cluff L.E. - Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *J.A.M.A.* 198, 345-348, 1966.
- Vianna N.J., Kaye D. - Penetration of cephalothin into spinal fluid. *Amer. J. Med. Sci.* 1967, 254, 216.
- Walton R.B. - Search for microorganisms producing cephalosporin C amidase. *Dev. Indus. Microbiol.* 5, 349-353, 1964.
- Weinstein L., Kaplan K. - The cephalosporins. *Ann. Intern. Med.* 1970, 72, 729.
- Welles J.S. and Coll. - Toxicity, distribution and excretion of cephaloridine in laboratory animals. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1965, 863-869.
- Wick W.E. - Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Appl. Microbiol.* 1967, 15, 765.
- Wick W.E. - Biological evaluation. In E.H. Flynn, *Cephalosporins and penicillins*. Academic. press, New York, 1972, 514-518.

